

A2

**(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:**

1. Mai 1997 (01.05.97)

PCT/DE96/01951

(81) **Bestimmungsstaaten:** AU, BR, BY, CA, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

195 39 861.0

26. Oktober 1995 (26.10.95)

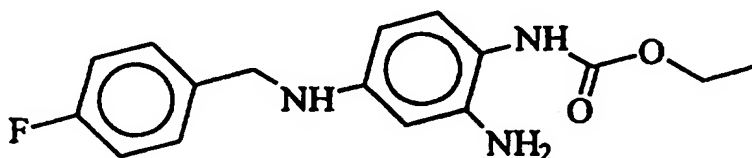
DE

Veröffentlicht

Ohne internationalen Rechenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(72) Erfinder: ROSTOCK, Angelika; Böttgerstrasse 36, D-01129 Dresden (DE). TOBER, Christine; Brückenstrasse 37, D-01689 Weinböhla (DE). RUNDFELDT, Chris; Melanchthonstrasse 11, D-01640 Coswig (DE). BARTSCH, Reni; Stephensonstrasse 11, D-01257 Dresden (DE).

The disclosure relates to the use of compound (I) or its pharmaceutically usable salts for the prophylaxis and treatment of sequelae of chronic reduced circulation in the brain, in particular strokes, and for the treatment of neurodegenerative disorders.



(I)

Es wird die Verwendung der Verbindung (I) oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Prophylaxe und Behandlung der Folgen der chronischen zerebralen Minderdurchblutung, insbesondere des Schlaganfalls und zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen beansprucht.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

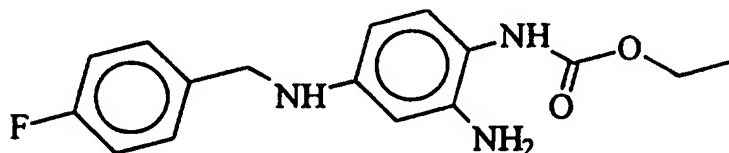
AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Verwendung von 4-Amino-4-(4-fluorbenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzen zur Prophylaxe und Behandlung der Folgen der akuten und chronischen zerebralen

5 Minderdurchblutung sowie neurodegenerativer Erkrankungen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 4-Amino-4-(4-fluorbenzylamino)-1-ethoxycarbonylaminobenzen der Formel I

10



oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur

15 Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und Behandlung der Folgen der akuten und chronisch zerebralen Minderdurchblutung und neurodegenerativer Erkrankungen.

Die Verbindung I befindet sich in der Entwicklung als

20 Antikonvulsivum. Es weist ein breites Wirkungsspektrum gegen verschiedene experimentell erzeugte Konvulsionen und in genetischen Tiermodellen auf. Die Wirksamkeit im Tier ist höher als die von vielen eingeführten Antikonvulsiva. Weiterhin sind muskelrelaxierende, fiebersenkende und
25 analgetische Wirkungen beschrieben worden (DE 42 00 259).

Ein Problem vieler eingeführter Antikonvulsiva, vor allem der GABA-verstärkenden Substanzen wie Phenobarbital, Diazepam und Clonazepam aber auch Phenytoin, einem Blocker
30 des Natriumkanals, ist die negative Beeinflussung mentaler Leistungen. Durch die Verstärkung der Hemmung im Gehirn kommt es neben der antikonvulsiven Wirkung auch zu einer zentralen Sedation, die das Aufnahmevermögen der Patienten reduzieren.

Diese Antikonvulsiva sind zudem weder im Tierexperiment noch beim Patienten neuroprotektiv wirksam. Die Folgen einer zerebralen Minderdurchblutung, wie sie beispielsweise
5 beim Schlaganfall auftritt, werden nicht abgeschwächt.

Im epileptischen Anfall kommt es auch zu einer Unterversorgung der betroffenen Hirngebiete, die jedoch nicht auf eine Minderdurchblutung, sondern auf die starke
10 Zellaktivierung zurückzuführen ist, wodurch die Reserven belastet werden und die Zufuhr nicht mehr ausreicht.

Deshalb ist ein Antikonvulsivum, das im belasteten Gehirn eine neuroprotektive Wirkung entfaltet, wünschenswert.
15

Eine neuroprotektive Wirkung ist auch für die Therapie anderer neurodegenerative Erkrankungen notwendig. Zu diesen sind beispielsweise der Morbus Alzheimer, die Huntington's Chorea, die Multiple Sklerose, die AIDS-induzierte
20 Encephalopathie und andere infektionsbedingte Encephalopathien die durch Röteln-Viren, Herpes-Viren, Borrelien und durch unbekannte Erreger verursacht werden, die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), der Morbus Parkinson, Trauma-induzierte Neurodegenerationen und
25 neuronale Übererregungszustände wie im Medikamentenentzug oder durch Intoxikationen sowie neurodegenerative Erkrankungen des peripheren Nervensystems wie Polyneuropathien und Polyneuritiden zu zählen.

30 Zur Behandlung der zerebralen Minderdurchblutung und des Schlaganfalls werden zur Zeit mehrere Strategien verfolgt. Prophylaktisch können Medikamente verwendet werden, die die Thrombusbildung hemmen und die Fließeigenschaften des Blutes steigern wie Acetylsalicylsäure. Eine solche
35 Behandlung weist jedoch nur eine rein prophylaktische Wirkung auf, eine Therapie ist damit nicht möglich.

Wenn eine chronische zerebrale Minderdurchblutung vorliegt, kommen Medikamente zum Einsatz, die gefäßaufweitend wirksam sind wie Calciumantagonisten.

5

Zur Therapie des Schlaganfalls als akute Minderdurchblutung können auch Präparate eingesetzt werden, die thrombolytisch wirksam sind, um einen eventuellen Gefäßverschluß zu beseitigen. Diese können jedoch nur eingesetzt werden, wenn
10 in eingehenden Untersuchungen eindeutig geklärt ist, daß dem Schlaganfall keine zerebrale Blutung zugrunde liegt. In der klinischen Erprobung zur Therapie des Schlaganfalls befinden sich Präparate mit NMDA-antagonistischer Wirkung, die die Überaktivierung der minderversorgten Zellen direkt
15 hemmen. Diese Substanzen weisen jedoch ein hohes Nebenwirkungspotential auf. Sie können daher nach heutiger Sicht nur unter intensivmedizinischer Betreuung nach eindeutiger Diagnosestellung eingesetzt werden. Zudem weisen NMDA-Antagonisten durch die Hemmung der Plastizität
20 des Gehirns eine negative Wirkung auf die Lernleistung auf. Ein prophylaktischer Einsatz dieser Präparate erscheint daher, trotz der guten prophylaktischen Wirkung im Tierexperiment, aus heutiger Sicht ausgeschlossen.

25

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Arzneimittel mit guten neuroprotektiven Eigenschaften und einem geringen Nebenwirkungspotential zur Prophylaxe und Behandlung des Schlaganfalls, der zerebralen Minderdurchblutung und
30 anderen Nervenzell-belastenden Zuständen bereitzustellen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Verbindung I bedeutende neuroprotektive Wirkungen im
35 Tierexperiment aufweist.

Damit eröffnen sich völlig neue Möglichkeiten für die Prophylaxe und Behandlung der Folgen der akuten und chronischen zerebralen Minderdurchblutung, insbesondere des Schlaganfalls, sowie für neurodegenerativer Erkrankungen.

Pharmakologische Untersuchungen:

10

Ziel der Untersuchung mit der Verbindung I in Modellen zur Lernleistung und Neuroprotektion war, die mögliche Beeinflussung dieser Parameter abzuschätzen, da die Verbindung I unter anderem eine GABA-erge Wirkung entfaltet. Da der Epilepsiepatient durch die wiederholten Anfälle oft bereits unter einem Lernleistungsdefizit leidet, wurden diese Versuche an Tieren durchgeführt, denen ein amnestischer Faktor gesetzt worden war, die also in ihrer Lernleistung gemindert waren. Dazu wurden die Tiere entweder wiederholt mit Elektroschocks behandelt oder einem Alkoholentzug ausgesetzt; zur Abschätzung der direkten neuroprotektiven Wirkung wurde bei den Tieren eine chronischen Minderdurchblutung des Gehirns durch Abbinden von zuführenden Blutgefäßen hervorgerufen. Alle diese Schädigungen führen zu einer Reduktion der Lernleistung, was als Indikator einer Nervenzellschädigung zu werten ist. In diesen Modellen weisen GABA-verstärkende antiepileptisch wirksame Medikamente wie Diazepam und Natriumkanalblocker wie Phenytoin keine positiven Effekte auf, in höheren Dosierungen können sogar negative Effekte auf die Lernleistung auftreten.

35

Untersuchungsmodelle:**5 Lernleistungsschädigung durch Verringerung der Durchblutung des Gehirns**

In diesem Modell werden Ratten unter Narkose eine der Halsschlagadern (Carotiden) abgebunden.

- 10 Die Tiere erwachen aus der Narkose und weisen danach eine verringerte Lernleistung auf. Diese wurde mittels des Stabsprungtests festgestellt. Bei diesen Versuchen müssen die Tiere lernen, einem leichten elektrischen Fußschock, der ihnen durch ein akustisches Signal vorher angekündigt
15 wird, durch einen Sprung an einen über dem Fußboden hängenden senkrechten Stab auszuweichen.

Die Lernleistung der Tiere wird in Anzahl der bedingten Reaktionen (Sprung an den Stab während der Phase des akustischen Signals) in Prozent gemessen.

20

Unbehandelte und zum Schein operierte Tiere (in Narkose gelegt und Gefäße freigelegt, aber keine Ligatur vorgenommen) lernen die Verbindung vom akustischen Signal und dem darauf folgenden unangenehmen Fußschock sehr
25 schnell. Nach 4 Versuchstagen mit täglich 10 Expositionen reagieren die Tiere fast bei jedem Tonsignal mit einem Sprung an den senkrechten Stab.

Durch die Ligatur der linken Carotis wird diese Lernleistung etwa auf die Hälfte reduziert.

- 30 Mit 2 mg/kg i.p. der Verbindung I eine Stunde vor jeder Versuchsphase vorbehandelte Tiere lernten trotz bestehender Schädigung durch die Ligatur unerwarteter Weise genau so gut, tendenziell sogar besser als nicht operierte Tiere. Wurden die Tiere jedoch mit Diazepam(0,3 mg/kg i.p.,
35 1 Stunde vor jeder Trainingsphase) vorbehandelt, dann blieb die Lernleistung ähnlich schlecht wie bei den unbehandelten geschädigten Tieren.

Ähnliches gilt für eine Behandlung mit dem Antikonvulsivum Phenytoin (3 und 10 mg/kg), die Lernleistung konnte nicht verbessert werden.

5

Eine Verbesserung der Lernleistung trotz der bestehenden Minderdurchblutung ist als Indikator einer zellschützenden Wirkung anzusehen, da nur voll funktionstüchtige Nervenzellen lernfähig sind.

10

Es ist daher zu erwarten, daß die Verbindung I eine zellschützende Wirkung beispielsweise im Randbereich eines Infarktes, wo auch eine Minderdurchblutung vorliegt oder auf belastete Zellen, die einem relativem

15 Energiemangel unterliegen, ausübt.

Dadurch sollte das Infarktvolumen und damit die Schäden geringer bleiben und stark belasteten Zellen das Überleben ermöglicht werden.

20

25

30

35

Tabelle 1:

Anzahl der bedingten Reaktionen in % im Stabsprung nach Schädigung durch Ligatur der linken Carotis.

Carotis ligatur links	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Verbindung I	20 ± 2,6	59 ± 7,7 *	64 ± 9,1 *	70 ± 6,5 **
2 mg/kg				
Kontrolle	16 ± 2,2	30 ± 3,7 ++	36 ± 3,1 ++	39 ± 3,8 ++
Ligatur				
Kontrolle	18 ± 2,0	55 ± 6,9	59 ± 5,9	62 ± 5,9
Schein- ligatur				
Diazepam 0,3	9 ± 1,8	37 ± 4,2 *	38 ± 5,1	44 ± 5,0
mg/kg				
Kontrolle	13 ± 3,0	30 ± 2,1 ++	37 ± 2,6 ++	38 ± 3,6 ++
Ligatur	+			
Kontrolle	21 ± 2,3	52 ± 5,1	64 ± 4,8	71 ± 3,8
Schein- ligatur				
Phenytoin 10	13 ± 2,1	38 ± 4,2	45 ± 5,6	48 ± 4,4 *
mg/kg				
Phenytoin 3	14 ± 1,6	38 ± 3,6	39 ± 4,1	42 ± 4,7
mg/kg				
Kontrolle	13 ± 3,0	30 ± 2,1 ++	37 ± 2,6 ++	38 ± 3,6 ++
Ligatur	+			
Kontrolle	21 ± 2,3	52 ± 5,1	64 ± 4,8	71 ± 3,8
Schein- ligatur				

5

Signifikante Unterschiede zwischen der scheinoperierten Kontrollgruppe und der Kontrollgruppe mit Ligatur (t-Test) sind markiert mit + $p < 0,05$ und ++ $p < 0,01$.

Signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe mit
 10 Ligatur und der behandelten Gruppe sind gekennzeichnet mit
 * $p < 0,05$ und ** $p < 0,01$.

Die Verbindung I wies nicht nur in diesem Modell eine ausgezeichnete Wirkung auf, auch die durch wiederholte Applikation von Elektroschocks hervorgerufene
5 Lernleistungsminderung konnte durch eine Vorbehandlung mit 2 mg/kg der Verbindung I eine Stunde vor dem Versuch reduziert werden.

Während am 4. Versuchstag geschädigte Versuchstiere nur 32
10 $\pm 2,9$ % bedingte Reaktionen zeigten, konnten die behandelten Tiere $45 \pm 4,5$ % bedingte Reaktionen richtig ausführen.

Diese Wirkung war auch nach einer Vorbehandlungszeit von 2 Stunden nachweisbar. Die Anzahl der bedingten Reaktionen
15 stieg hier von $35 \pm 3,7$ % in der Kontrollgruppe auf $52 \pm 3,9$ % in der behandelten Gruppe.

Auch die Lernleistungsminderung durch Alkoholentzug konnte positiv beeinflußt werden.

20

Die Verbindung I kann damit als hoch spezifischer Wirkstoff zur Behandlung der Folgen der akuten und chronischen zerebralen Minderdurchblutung, insbesondere des Schlaganfalls, sowie bei allen Zuständen während und nach
25 Belastung von Nervenzellen eingesetzt werden.

Aufgrund der geringen Nebenwirkungen der Substanz im Tierexperiment kann die Verbindung I auch zur Prophylaxe der oben genannten Erkrankungen und Zustände eingesetzt
30 werden.

Die Verbindung I ist strukturell verwandt mit Flupirtin, einem klinisch eingeführten zentralen Analgetikum. Während bei Flupirtin eine NMDA-antagonistische Wirkung
35 gefunden wurde (WO 95/05175), konnte eine solche für die Verbindung I in in vitro- Experimenten ausgeschlossen werden.

Es wurde weder eine Affinität zu den verschiedenen Bindungsstellen des NMDA-Rezeptors noch eine direkte Beeinflussung des durch NMDA ausgelösten Stroms gefunden.

5

In vertiefenden Untersuchungen zur zentralen analgetischen Wirkung der Verbindung I im Hot Plate Test konnte im Gegensatz zu Flupirtin eine zentral analgetische Wirkung, wie sie im Hot Plate-Test an der Maus für Flupirtin mit
10 einer mittleren wirksamen Dosis von 30 mg/kg nachgewiesen wurde, ausgeschlossen werden.

NMDA-Antagonisten können schwere psychotische Störungen, wie Ataxie mit stereotypen Erscheinungen hervorrufen.

15

Die Verbindung I und Verfahren zu ihrer Herstellung sind bekannt (DE 42 00 259).

20 Die Verbindung kann in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen wie Tabletten, Kapseln, Dragees, Pillen, Granulate, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Träger- und/oder Hilfsstoffe überführt werden.

25

Hierbei sollte die Tagesdosis der Verbindung I bei oraler oder parenteraler Gabe 50-500 mg betragen.

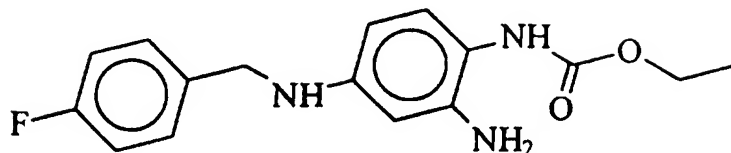
Erforderlichenfalls kann von den genannten Mengen abgewichen werden und zwar in Abhängigkeit vom

30 Körpergewicht und der speziellen Art des Applikationsweges.

Patentansprüche

1. Verwendung der Verbindung I

5



10

oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und Behandlung der Folgen der chronischen zerebralen Minderdurchblutung, insbesondere des Schlaganfalls.

15

2. Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

20

3. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Morbus Alzheimer.

25 4. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Huntington's Chorea.

5. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß
30 Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Multipler Sklerose.

6. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß
Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung
von Amyotrophischer Lateralsklerose.

5 7. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß
Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung
von AIDS-induzierter Encephalopathie und anderen
infektionsbedingten Encephalopathien, die durch Röteln-
Viren, Herpes-Viren, Borrelien und durch unbekannte Erreger
10 verursacht werden.

8. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß
Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung
der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung.

15 9. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß
Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung
von Morbus Parkinson.

20 10. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß
Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung
von Trauma-induzierten Neurodegenerationen und neuronalen
Übererregungszustände wie im Medikamentenentzug oder durch
Intoxikationen.

25 11. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß
Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung
von neurodegenerativen Erkrankungen des peripheren
Nervensystems wie Polyneuropathien und Polyneuritiden.

30 12. Arzneimittel mit neuroprotektiver Wirkung enthaltend
mindestens eine Verbindung der Formel I oder deren
pharmazeutisch verwendbaren Salze und gegebenenfalls
Träger-und/oder Hilfsstoffe.

35

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/27</p>	A3	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/15300</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Mai 1997 (01.05.97)</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01951</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 15. Oktober 1996 (15.10.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 39 861.0 26. Oktober 1995 (26.10.95) DE</p> <p>(71) Anmelder: ASTA MEDICA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; An der Pikardie 10, D-01277 Dresden (DE).</p> <p>(72) Erfinder: ROSTOCK, Angelika; Bötgerstrasse 36, D-01129 Dresden (DE). TOBER, Christine; Brückenstrasse 37, D-01689 Weinböhla (DE). RUNDFELDT, Chris; Melanchthonstrasse 11, D-01640 Coswig (DE). BARTSCH, Reni; Stephensonstrasse 11, D-01257 Dresden (DE).</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> <p>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen- berichts: 3. Juli 1997 (03.07.97)</p> </div> </div>		
<p>(54) Title: USE OF 4-AMINO-4-(4-FLUOROBENZYLAMINO)-1-ETHOXY-CARBONYLAMINO BENZENE FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF SEQUELAE OF ACUTE AND CHRONIC REDUCED CIRCULATION IN THE BRAIN AND NEURODEGENERATIVE DISORDERS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 4-AMINO-4-(4-FLUOROBENZYLAMINO)-1-ETHOXYCARBONYLAMINO BENZENEN ZUR PROPHYLAXE UND BEHANDLUNG DER FOLGEN DER AKUTEN UND CHRONISCHEN ZEREBRALEN MINDERDURCHBLUTUNG SOWIE NEURODEGENERATIVER ERKRANKUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <div style="display: flex;"> <div style="width: 30%;"> <p>The disclosure relates to the use of compound (I) or its pharmaceutically usable salts for the prophylaxis and treatment of sequelae of chronic reduced circulation in the brain, in particular strokes, and for the treatment of neurodegenerative disorders.</p> </div> <div style="width: 40%; text-align: center;"> </div> <div style="width: 10%; text-align: right;"> <p>(I)</p> </div> </div> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Es wird die Verwendung der Verbindung (I) oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Prophylaxe und Behandlung der Folgen der chronischen zerebralen Minderdurchblutung, insbesondere des Schlaganfalls und zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen beansprucht.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/27

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 42 00 259 A (ASTA MEDICA AG) 15 July 1993	2,12
Y	cited in the application see page 6, line 3 - line 6; claim 3 ---	1,3-11
X	EXPERT OPINI. INVEST. DRUGS, vol. 3, no. 12, 1994, pages 1331-1332, XP000653354 H. HERDON: "17th Annual Meeting of the European neuroscience association"	2,12
Y	see page 1331, right-hand column, paragraph 1 --- -/--	1,3-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 April 1997

Date of mailing of the international search report

23.05.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Tzschoppe, D

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 9204 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 92-030619 XP002029612 & JP 03 279 327 A (TSUMURA & CO) , 10 December 1991 see abstract ---	1,3-11
Y	WO 95 05175 A (ASTA MEDICA AG) 23 February 1995 cited in the application see claims 1-16 ---	1,3-11
Y	EP 0 657 427 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS) 14 June 1995 see page 2, line 7 ---	1,3-11
Y	DATABASE WPI ZUSAMMENFASSUNG NR. 92-350553 XP002029611 see abstract -----	1,3-11

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4200259 A	15-07-93	AT 134611 T CA 2086654 A DE 59205496 D EP 0554543 A ES 2084914 T JP 5345752 A US 5384330 A ZA 9300011 A	15-03-96 09-07-93 04-04-96 11-08-93 16-05-96 27-12-93 24-01-95 05-08-93
WO 9505175 A	23-02-95	DE 4327516 A AU 7652894 A BG 100356 A BR 9407293 A CA 2169718 A CN 1129399 A CZ 9600465 A EP 0716602 A JP 9501664 T NO 960607 A SK 21496 A ZA 9406176 A	23-02-95 14-03-95 31-07-96 01-10-96 23-02-95 21-08-96 15-05-96 19-06-96 18-02-97 15-02-96 08-01-97 20-03-95
EP 657427 A	14-06-95	CA 2135811 A CN 1107838 A JP 7188166 A US 5496843 A	18-05-95 06-09-95 25-07-95 05-03-96

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/27

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 42 00 259 A (ASTA MEDICA AG) 15.Juli 1993	2,12
Y	in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 6, Zeile 3 - Zeile 6; Anspruch 3	1,3-11
X	--- EXPERT OPINI. INVEST. DRUGS, Bd. 3, Nr. 12, 1994, Seiten 1331-1332, XP000653354	2,12
Y	H. HERDON: "17th Annual Meeting of the European neuroscience association" siehe Seite 1331, rechte Spalte, Absatz 1 --- -/-	1,3-11

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. April 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23. 05. 97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tzschoppe, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 9204 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 92-030619 XP002029612 & JP 03 279 327 A (TSUMURA & CO) , 10.Dezember 1991 siehe Zusammenfassung ---	1,3-11
Y	WO 95 05175 A (ASTA MEDICA AG) 23.Februar 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-16 ---	1,3-11
Y	EP 0 657 427 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS) 14.Juni 1995 siehe Seite 2, Zeile 7 ---	1,3-11
Y	DATABASE WPI ZUSAMMENFASSUNG NR. 92-350553 XP002029611 siehe Zusammenfassung -----	1,3-11

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4200259 A	15-07-93	AT 134611 T	15-03-96
		CA 2086654 A	09-07-93
		DE 59205496 D	04-04-96
		EP 0554543 A	11-08-93
		ES 2084914 T	16-05-96
		JP 5345752 A	27-12-93
		US 5384330 A	24-01-95
		ZA 9300011 A	05-08-93

WO 9505175 A	23-02-95	DE 4327516 A	23-02-95
		AU 7652894 A	14-03-95
		BG 100356 A	31-07-96
		BR 9407293 A	01-10-96
		CA 2169718 A	23-02-95
		CN 1129399 A	21-08-96
		CZ 9600465 A	15-05-96
		EP 0716602 A	19-06-96
		JP 9501664 T	18-02-97
		NO 960607 A	15-02-96
		SK 21496 A	08-01-97
		ZA 9406176 A	20-03-95

EP 657427 A	14-06-95	CA 2135811 A	18-05-95
		CN 1107838 A	06-09-95
		JP 7188166 A	25-07-95
		US 5496843 A	05-03-96
